



KARYA TULIS AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura l.*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA MENCIT
(*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK**

Oleh:

MUCHAMAD FADIL

201310330311071

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2017

HASIL PENELITIAN
PENGARUH EKSTRAK DAUN KERSEN (*Muntingia calabura L.*)
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR PADA MENCIT
(*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK

KARYA TULIS AKHIR

Diajukan kepada
Universitas Muhammadiyah Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan
dalam Menyelesaikan Program Sarjana
Fakultas Kedokteran

Oleh:

MUCHAMAD FADIL

201310330311071

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG

FAKULTAS KEDOKTERAN

2017

LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN HASIL PENELITIAN

Telah disetujui sebagai hasil penelitian
untuk memenuhi persyaratan
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

Tanggal 2 Juni 2017

Pembimbing I

dr. Sulistyo Mulyo Agustini, Sp.PK

Pembimbing II

dr. Bragastio Sidharta, Sp.M

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Malang

dr. Irma Suswati, M. Kes.

LEMBAR PENGUJI

Karya Tulis Akhir oleh Muchamad Fadil ini
telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji
pada tanggal 2 Juni 2017

Tim Penguji

dr. Sulisty Mulyo Agustini, Sp.PK , Ketua

dr. Bragastio Sidharta, Sp.M ,Anggota

dr. Mochamad Ma'roef, Sp.OG , Anggota

PERNYATAAN ORISINALITAS

Karya tulis akhir ini adalah karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Muchamad Fadil

NIM : 201310330311071

Malang, 5 Juni 2017

Penulis

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah Yang Maha Esa serta dengan berkat dan rahmat-Nya sehingga tugas akhir penulis dengan Judul “Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntinga calabura l.*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Pada Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak” dapat terselesaikan dengan baik. Begitu pula Dialah yang menyelaraskan gerakan tangan dan pikiran dalam merangkai huruf menjadi katadalam penulisan tugas akhir ini. Segala sesuatu yang benar dalam tugas akhir ini datang dari Allah dan segala kekeliruan dalam penulisan ini datangnya dari penulis semata.

Dalam penyelesaian tugas akhir ini penulis banyak mengalami beberapa kesulitan namun berkat dukungan, bimbingan, dan bantuan dari para dosen pembimbing dalam rangka penyusunan dan dorongan dari berbagai pihak akhirnya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih belum sempurna, sehingga masih membutuhkan saran dari berbagai pihak. Penulis berharap dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Malang, 5 Juni 2017

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Allah Subhanawataa'la yang telah memberikan rahmat, hidayah, serta inayahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
2. Ibunda Siti Aminah dan Ayahanda Faisal Muhammad selaku orangtua penulis yang selalu memberikan dorongan dan motivasi serta kasih sayang, sehingga penulis bisa menyelesaikan karya tulis ini.
3. Kakak Fitria Savira dan Abang Yasir Ahmad selaku saudara tua penulis yang selalu memberi semangat dan motivasi, sehingga penulis bisa menyelesaikan karya tulis ini.
4. dr. Sulistyo Mulyo Agustini, Sp.PK selaku pembimbing I atas segala dukungan, masukan dan sarannya dalam penyusunan karya tulis ini.
5. dr. Bragastio Sidarta, Sp.M selaku pembimbing II atas segala bimbingan dan koreksi serta motivasi yang diberikan demi kesempurnaan karya tulis ini.
6. dr. Mochamad Ma'roef, Sp. OG selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan banyak masukan untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
7. dr. Irma Suswati selaku dekan Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
8. Seluruh staf tata usaha Fakultas kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang atas segala dukungan yang telah diberikan.

9. Sahabatseperjuangan, akbar, anita, nadin, syunayang telah banyak membantu dan memberikan motivasi serta doanya dalam penyusunan laporan penelitian ini.
10. Seluruh teman-teman angkatan 2013 yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terimakasih atas segala bantuan, motivasi, doa selama perkuliahan. Semoga kita semua menjadi dokter yang bermanfaat bagi agama, bangsa, dan negara.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, yang telah memeberikan dukungan dan motivasi dalam penyeleseaian laporan penelitian ini.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PENGUJI.....	iv
LEMBAR ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR.....	vi
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	2
1.3.Tujuan Penelitian	2
1.3.1. Tujuan Umum.....	2
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4.Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Manfaat Akademik	3
1.4.2. Manfaat Klinis	3
1.4.3. Manfaat Masyarakat	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Daun Kersen.....	4
2.1.1. Taksonomi.....	4
2.1.2. Morfologi Daun Kersen	5
2.1.3. Kandungan Daun Kersen	5
2.2. Hepar.....	6
2.2.1. Anatomi Hepar	6
2.2.2. Fisiologi Hepar	7
2.2.3. Histologi Hepar.....	9
2.3. Metabolisme Lemak.....	10
2.3.1. Metabolisme Lipoprotein.....	12
2.4. Penyakit Perlemakan Hati Non Alkoholik.....	15
2.4.1. Definisi.....	15
2.4.2. Epidemiologi dan Faktor Risiko	15
2.4.3. Patogenesis.....	16
2.4.4. Tanda dan Gejala	18
2.4.5. Gambaran Histopatologis.....	19
2.4.6. Terapi	22

2.5. Dislipidemia	23
2.5.1. Definisi.....	23
2.5.2. Komposisi Lipoprotein	24
2.5.3. Klasifikasi Kadar Lipid Plasma	25
2.6. Minyak Jelantah	25
 BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konsep	28
3.2. Hipotesis	30
 BAB 4 METODE PENELITIAN	
4.1. Rancangan Penelitian	31
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	31
4.3. Populasi dan Sampel	31
4.3.1. Populasi	31
4.3.2. Sampel	31
4.3.3. Besar Replikasi.....	31
4.3.4. Teknik Pengambilan Sampel.....	33
4.3.5. Karakteristik Sampel Penelitian	33
4.3.6 Variabel Penelitian.....	34
4.3.6.1. Variabel Bebas	34
4.3.6.2. Variabel Tergantung	34
4.3.7. Definisi Operasional.....	34
4.4. Bahan dan Instrumen Penelitian.....	35
4.4.1. Bahan.....	35
4.4.2. Instrumen.....	35
4.5. Prosedur Penelitian.....	36
4.5.1. Pembagian Kelompok Mencit	36
4.5.2. Adaptasi	37
4.5.3. Penentuan Dosis Ekstrak Daun Kersen	37
4.5.4. Pemberian Diet Tinggi Lemak	38
4.5.5. Pembuatan Ekstrak Daun Kersen.....	38
4.5.6. Proses Anastesi dan Pembedahan Hewan Coba	39
4.5.7. Perlakuan Terhadap Hewan Coba Setelah Dibedah	40
4.5.8. Pembuatan Sediaan Histologi.....	40
4.5.9. Pengamatan Hasil.....	41
4.5.10. Analisis Data	42
4.6. Alur Penelitian	43
 BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1. Hasil Penelitian	44
5.2. Analisis Data	46
5.2.1. Uji Normalitas	46
5.2.2. Uji Homogenitas.....	46
5.2.3. Uji Oneway Anova	47
5.2.4. Uji Post Hoc Bonferroni	47
5.2.5. Uji Regresi Linier	48
 BAB 6 PEMBAHASAN	
50	
 BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan	54

7.2. Saran.....	54
DAFTARPUSTAKA.....	55
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Daun Kersen.....	4
Gambar 2.2. Histologi Hepar	10
Gambar 2.3. Jalur Metabolisme Eksogen	14
Gambar 2.4. Jalur Metabolisme Endogen	16
Gambar 2.5. Jalur Metabolisme <i>reverse cholesterol transport</i>	17
Gambar 2.6. Patogenesis Tradisional 2-Hit Hipotesis	20
Gambar 2.7. Patogenesis Third Hipotesis	21
Gambar 2.8. Steatosis Pada Hepar Manusia	23
Gambar 2.9. Inflamasi Lobular Pada Hepar Manusia.....	24
Gambar 2.10. Ballooning pada hepar manusia	25
Gambar 3.1. Kerangka Konsep	28
Gambar 4.1. Diagram Alur Penelitian.....	43
Gambar 5.1. Hasil Penelitian Mikroskopis	44
Gambar 5.2. Jumlah Sel Balloning	45

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.Skor Histopatologi NASH CRN	22
Tabel 2.2. Komposisi Lipoprotein	27
Tabel 2.3 Klasifikasi Kadar Lipid Plasma	28
Tabel 5.1 Statistik Deskriptif	46
Tabel 5.2 Uji Normalitas.....	46
Tabel 5.3 Uji Homogenitas	47
Tabel 5.4 Uji Oneway Anova.....	47
Tabel 5.5 Uji Post Hoc Bonferroni	48
Tabel 5.6 Uji Regresi Linier.....	48
Tabel 5.7 Uji Regresi Linier.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Pengamatan	59
Lampiran 2 Analisis Data.....	60
Lampiran 3 Dokumentasi.....	65
Lampiran 4 Surat Keterangan Kelayakan Etik.....	66
Lampiran 5 Surat Determinasi Tanaman Kersen	67
Lampiran 6 Surat Keterangan Penelitian	68
Lampiran 7 Surat Keterangan Pembacaan Preparat Histopatologi	69
Lampiran 8 Lembar Konsultasi Tugas Akhir.....	70

DAFTAR SINGKATAN

LPL	: Lipoprotein Lipase
Nrf2	: <i>Nuclear Erythroid Relates Factor 2</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
SRA	: <i>Scavenger Receptor –A</i>
ABC-1	: <i>Adenosine Triphosphate-Binding Cassette Transporter-1</i>
LCAT	: <i>Lecithin Cholesterol Acyltransferase</i>
SR-B1	: <i>Scavenger Receptor-Class B Type I</i>
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
PPHNA	: Penyakit Perlemakan Hati Non Alkoholik
SHNA	: <i>Steatohepatitis Non Alkoholik</i>
UDCA	: <i>Ursodeoxycholic Acid</i>
NF-kb	: <i>Nuclear Factor-kB</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, J.M., 2014, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi VI, Jakarta, Balai Penerbit FKUI, pp. 2549-2559
- Ahmed M, 2015, *Non-alcoholic fatty liver disease in 2015*, World Journal of Hepatology, vol.7, no.11, pp. 1450-1459.
- Anggia S.W.J, 2015, *The effect of ethanol extract os soursop leaves to decreased levels of malondialdehyde*, Journal Majority, vol4, no 3, pp.14-18.
- Asha B , Madhav S, Upadhyaya K, 2012, *An Huge Updated Review On Dyslipidemia Etiology With Various Approaches For Its Treatment*’, Pharmacophore, Vol. 3, no.5, pp. 244-264
- Betterman K, Hohense T, Haybaeck J, 2014, *Steatosis and Steatohepatitis: Complex Disorders*, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 15, pp. 9924-9944.
- Budiyanto, ZukiMeizul, Hutasoit S. Mina, 2012, *KetahananMinyakGorengKemasandanMinyakCurahpadaPenggorenganKerupukJalin*, Bengkulu, Jurnal Agroindustri, Vol.2, No.1, pp. 34-40
- Brunt EM, Tiniakos DG, 2009, *Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease*, In: *Pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. Saunders, Philadelphia, pp.1087-1114
- Castilla P, Echarri R, Davalos A, Cerrato F, 2006, *Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammastory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects*, American Journal of Clinical Nutrition, vol84, pp. 252-62.
- Cheah WL, Lee PY, Chang CT, 2013, *Prevalence Of Ultrasound Diagnosed Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Among Rural Indigenous Community Of Sarawak And Its Association With Biochemical And Anthropometric Measures*, Southeast Asian J Trop Med Public Health, vol 44, pp. 309-317
- Condit R, Perez R, Daguerre A.N, 2011, *Trees of Panama and Costa Rica*, Princeton University press Princeton and Oxford, USA, pp. 335
- Das N, Sikder K, Ghosh S, Fromenty B, Dey S, 2012, *Moringa oleifera Lam. Leaf extract prevents early liver injury and restores antioxidant status in mice fed*

- with high-fat diet*, Indian Journal of Experimental Biology, vol50, pp. 404-412
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN, 2010, *Review; Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease*. Q J Med, vol 103, pp. 71-83.
- Ebber, Jensen
- El-Kader SMA, Ashmawy EM, 2015, *Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management*, World Journal of Hepatology, vol.7, no.6, pp.846-858
- Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S, 2011, *Lipid classification, structures and tools*, Biochim Biophys Acta, vol.1811,no.11, pp. 637–647.
- Fan JG, Farrell GC, 2009, *Review; Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China*. Journal of Hepatology, vol.50, pp. 204-210.
- Fatbolcu, Hakan and Zorlu, Elcin, 2016, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease as a Multi-Systemic Disease*, World Journal of Gastroenterology, Vol.22, pp. 4079-4090.
- Ghidurus, M., Turtoi, M., Boskou, G., Niculita, P., Stan, V., 2010, *Nutritional and health aspects related to frying*, Romanian Biotechnological Letters, vol.15,no 6.
- Guyton AC, Hall JE, 2008, *Metabolisme Lemak*, In: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Jakarta, EGC, pp. 1077-1088.
- Hartono, E, 2011, *Pemberian ekstrak Teh Hijau Menurunkan Perlemakan Hati Tikus Putih Jantan yang diberi minyak jelantah*, dalam Thesis, Universitas Udayana, Bali.
- Hafiz IM, Ulilalbab A, Anugerah DP, Dani P, Estiasih T, 2014, *Effervescent Rosela Ungu Mencegah Penurunan Nilai SOD dan Mencegah Nekrosis Hepar Tikus Wistar yang Diberi Minyak Jelantah*, Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 28(2), pp. 85-90.
- Ilmi IMB, Khomsan A, Marliyati SA, 2015, *Kualitas Minyak Goreng dan Produk Gorengan Selama Penggorengan di Rumah Tangga Indonesia*, Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan, Vol. 4(2), pp. 61-65.

- Jancqueira L.C & Carneiro J.H M Djauhari, 2003,*Basic Histology Text and Atlas*. Jakarta: EGC.pp 242-244
- Juluri R, Vuppalanchi R, Olson J, Ünalp A, Van NM, Cummings OW, Tonascia J, Chalasani N, 2011, *Generalizability of the NASH CRN Histological Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, Journal of Clinical Gastroenterology, vol.45, no.1, Jan., pp. 55–58
- Krisnansari D, Sulisty H, Ratih BAV, 2014, Efek Propolis Terhadap Fungsi dan Perlemakan Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Hiperkolesterolemia, Panel Gizi Makan, vol.37, pp.77-85
- KrishnaveniMarimuthu, DhanalakshmiRavi, 2014, *Qualitative and Quantitative Study of Phytochemicals in Muntingiacalabura l. and Fruit*, Department of Biochemistry Periyar University, Salem-636011, Vol.3, Issue 6, pp. 1687-1696, ISSN 2277 – 7105
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, 2015, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, pp. 40-41, 62.
- Leong XF, Jaarin K, Mustafa MR, Ng CY, 2015, *Effects of Repeated Heating of Cooking Oils on Antioxidant Content and Endothelial Function*, Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics, Vol. 3(2), pp. 1-7.
- Lestari, P.P, 2010, Pemanfaatan Minyak Jelantah pada Pembuatan Sabun Cuci Piring, dalam Thesis: Universitas Sumatera Utara.
- Li X, Jing L, Yaoxiang G, 2012,*Antioxidant Activity and Mechanisms of Rhizoma Cimicifugae*, Chemistry Central Journal, vol.6, pp.140-150
- McCance KL, Huether SE, Brashers VL, Rote NS, 2010,*Pathophysiology; The Biologic Basis for Disease in Adult and Children*. 6th ed. USA.
- Porth CM, Matfin G, 2009*Pathophysiology Concepts of Altered Health States*, Wolters Kluwer Health, 8th ed.
- Price S.A, Wilson L.M, 2006, Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit, Ed 6, Jakarta, EGC, pp.472-477
- Rahmawansa, SS,2009, Dislipidemia sebagai Faktor Risiko Utama Penyakit Jantung Koroner, CDK 169/vol.36 no.3/mei-juni,pp. 181-184.

- Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G, 2010, *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*, Journal of Hepatology, vol.53, pp.372–384.
- Rifai A, 2009, Fisiologi dan biokimia hati, In: Aru W, Bambang, Idrus dkk, Ilmu Penyakit Dalam, 2th ed, Jakarta. pp.627-629
- Rukmini, A, 2007, Regenerasi Minyak Goreng Bekas dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh, Seminar Nasional Teknologi 2007 (SNT 2007), ISSN, pp. 9777
- Sartika, R.A.D, 2009, Pengaruh Suhu dan Lama Proses Menggoreng (*Deep Frying*) Terhadap Pembentukan Asam Lemak Trans, Markara Sains, vol 13, pp.23-8
- Schreuder TC, Verwer BJ, Nieuwkerk, Mulder CJ, 2008 *Review; Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment*, World J Gastroenterol, vol.14, pp. 2474-2486.
- Sherlock S, Dooley J, 2002, *Disease of the Liver and Biliary System 11th Ed.* Blackwell Science, UK, pp. 01-34
- Shier D, Butler J, Lewus R, 2001, *Hole's Human Anatomy and Physiology 9th Edition*, The McGraw-Hill Companies, pp. 709-712
- Supranto, J. 2007. Analisis Multivariat Arti dan Interpretasi. Jakarta, Rieka Cipta.
- Surjowardojo P, Sarwiyono, Thohari I, Ridhowi A, 2014, *Quantitative and Qualitative Phytochemicals Analysis of Muntingia calabura*, Journal of Biology, Agriculture and Healthcare, vol.4, pp.84-89
- Sutejo I.R, Dewi R, 2012, Kerusakan Sel Hati dan Peningkatan Kolesterol Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai, Jurnal IKESMA, vol.8, pp.9-16
- Takahashi Y, Fukusato T, 2014, *Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease / nonalcoholic steatohepatitis*, World Journal of Gastroenterology, vol.20, no.42, pp. 15539-15548
- World gastroenterology organisation, 2012, *World gastroenterology organization global guideline; Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis*. USA.